

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

THÈSE

N°

672

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Françoise FAURE

née le 17 juillet 1913 à Saint-Amand (Cher)

*Rôle de la Papavérine associée
à l'Acétylcholine dans les syndromes
vasculaires*

Président : M. HARVIER, Professeur .

JACQUES HAUMONT

48, rue Boissonade

PARIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Françoise FAURE

née le 17 juillet 1913 à Saint-Amand (Cher)

*Rôle de la Papavérine associée
à l'Acétylcholine dans les syndromes
vasculaires*

Président : M. HARVIER, Professeur

JACQUES HAUMONT
48, rue Boissonade
PARIS.

LE DOYEN..... TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPEP.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux ..	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUDRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT
Assistance Médico-sociale	HAZARD
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .		BASSET	
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	Clinique chirurgicale.
CHABROL		GATELLIER ...	
DONZELOT	Clinique médicale.	MOURE	
DUVOIR		QUENU	
• LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL-			
LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEROUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune apurobation ni improbation.

A MON PERE

mon meilleur guide, mon meilleur soutien.

A MA MERE

en témoignage de ma profonde affection.

A MON BEAU-FRERE A. LEROUX-ROBERT

A MON ONCLE LE DOCTEUR A. HAUTANT

oto-rhino-laryngologiste de l'hôpital Tenon

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine
Médecin de l'hôpital de la Pitié

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse. Hommage de
notre gratitude.*

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR S. DE SEZE
Médecin des hôpitaux

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et
conseillé au cours de ce travail. Témoignage
de vive reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE
A MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLAUME-LOUIS
Directeur de l'Ecole de Médecine de Tours
Chirurgien de l'Hôpital général de Tours

*En témoignage de gratitude pour la part
qu'il a prise à notre formation clinique et
pour l'intérêt qu'il nous a porté avec tant de
bienveillance.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

A TOURS (Externat)

- 1931-32 M. LE DOCTEUR GUILLAUME-LOUIS.
1932-33 M. LE DOCTEUR R. MERCIER.

A PARIS

Stage

- 1933 M. LE DOCTEUR DARRE (Enfants-malades).
1934 M. LE DOCTEUR CHIRIE (Hôtel-Dieu).
M. LE PROFESSEUR GUILLAIN (Salpêtrière).
1935 M. LE PROFESSEUR LAUBRY (Broussais).

Externat

- 1935-36 M. LE PROFESSEUR Pierre DUVAL (Vaugirard).
1936-37 M. LE DOCTEUR HERSCHER (Lariboisière).
1937-38 M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVY - VALENSI
(Hôtel-Dieu).
1938-39 M. LE PROFESSEUR TERRIEN (Hôtel-Dieu).



INTRODUCTION

Le champ immense qu'offre aux cliniciens comme aux physiologistes la thérapeutique des affections vasculaires ne demande qu'à s'enrichir d'apports nouveaux. Les drogues employées dans cet ordre d'idée sont nombreuses mais leur point d'attaque n'est pas toujours le même si leurs effets sont souvent voisins. Sur cette notion se base l'initiative de notre ouvrage.

Les études poursuivies depuis une vingtaine d'années sur la papavérine ont donné à cet alcaloïde une place importante dans la thérapeutique antispasmodique. Les plus récentes ont mis en lumière son mode d'action sur le système vasculaire et ont apporté des précisions nouvelles sur son activité vis-à-vis de la musculature artérielle. La pavérine a vu son emploi se répandre et a gagné d'être mieux étudiée dans ses effets cliniques. Son efficacité s'est affirmée et sa valeur en maintes occasions ne peut être mise en doute.

Nous l'avons employée pour renforcer l'action de l'acétylcholine dans des affections d'ordre vasculaire dans l'intention de nous rendre compte si cette association présentait des avantages sur une médication isolée.

L'idée d'utiliser ensemble ces deux médicaments vaso-dilateurs est apparue, il n'y a pas très longtemps, du fait que leurs indications étaient souvent les mêmes bien que leurs modes d'actions soient différents. L'emploi de la papavérine est venu côtoyer dans bien des cas celui de l'éther acétique de la choline et il semblait logique d'utiliser simultanément leurs propriétés communes. Le bien-fondé de cette association a pris du poids du fait de recherches pharmacodynamiques récentes qui ont apporté la preuve que, sur le plan expérimental, leurs effets se superposaient pour s'additionner. Ce point, sur lequel nous reviendrons, nous semble assez important pour justifier les observations cliniques que nous avons prises sur ce sujet.

Nous allons donc passer en revue les connaissances actuelles sur la papavérine et sur ses propriétés à l'égard du système artériel. Ensuite nous résumerons les caractéristiques de l'acétylcholine, avant de passer à ce qui constitue la partie clinique de notre exposé et qui a trait à l'association des deux drogues.

Les observations, que nous publions sont — à une près — inédites, et nous voulons exprimer ici notre gratitude à M. le professeur LÉVY-VALENSI dont la bienveil-

lancé nous a permis de les relever dans son service à l'Hôtel-Dieu. Nous sommes également très reconnaissante à M. le docteur de SÈZE d'avoir bien voulu nous communiquer trois de ses observations personnelles et de nous avoir constamment guidée et conseillée dans la réalisation de ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

LA PAPAVERINE

HISTORIQUE

Il est intéressant de suivre l'évolution de la papavérine dans l'esprit des thérapeutes. Alors que pendant quarante ans environ, ses effets avaient été regardés comme nuls ou même nocifs, elle fut tirée de l'oubli vers 1900 par les travaux de PAL et de ses élèves.

Antérieurement à eux, ses effets pharmacodynamiques étaient mal connus. Elle avait été découverte par Georges MERK en 1848 dans les eaux-mères de l'extract d'opium et il lui avait attribué la formule $C^{20} H^{21} NO^4$. Puis les études poursuivies à son sujet de 1860 à 1870 par HESSE, K.-B. HOFFMANN, SCHROFF, BOUCHUT avaient conclu à son inactivité. Bien plus Claude BERNARD en 1864 considérait qu'elle avait un pouvoir convulsivant, et BAXT, vers la même époque, la regardait comme narcotique.

En 1885 Guido GOLDSCHMIDT ajouta quelques précisions sur ses caractères chimiques. Il démontra que,

par opposition au groupe de la morphine (codéine, thébaine) dérivé du phénanthrène, la papavérine appartenait au groupe isoquinoléique qui compte aussi, parmi les alcaloïdes de l'opium, la narcotine et la narcéine. Et il la définit comme un tétramétoxybenzylisoquinoléine.

C'est une quinzaine d'années plus tard, que PAL assigna à la papavérine des propriétés précises. Il montra que les alcaloïdes de ce groupe agissaient comme inhibiteurs sur les fibres lisses du tube digestif (LEMBUSHER avait déjà noté les heureux effets de la papavérine dans les diarrhées infantiles). Puis avec MAGNUS et POPPER il démontra que cette action dépressive s'étendait sur toutes les fibres lisses de l'organisme et dans toutes les espèces animales examinées. L'orientation était donnée à l'étude de la papavérine qui prenait droit de cité parmi la gamme des substances antispasmodiques.

Après que sa synthèse, tentée par FRITSCH (1903), puis reprise par PICTET et GAMS, eut été réalisée, les recherches nouvelles portèrent à préciser, tant au point de vue physiologique que clinique, les modalités de cette action antispasmodique, principalement sur le tube digestif et sur le système cardio-vasculaire.

Nous ne nous occuperons pas du rôle de la papavérine sur le tube digestif. Nous savons que des travaux nombreux ont défini ses heureux effets dans les spasmes du pylore, les spasmes de l'œsophage, comme anti-diarrhéique ou antiémétique. Nous ne voulons retenir

ici que son action sur le système cardio-vasculaire et plus spécialement sur le système artériel. De très nombreuses expériences sont venues récemment apporter des lumières nouvelles sur ce sujet. Nous allons passer en revue rapidement les conclusions qu'elle nous apportent de façon à situer exactement la place qu'occupe la papavérine parmi les substances vaso-dilatatrices.

ACTION CARDIO-VASCULAIRE DE LA PAPAVERINE

Les travaux de PAL et de ses élèves nous ont appris que la papavérine possède une action inhibitrice sur les fibres lisses de toute l'économie. Vis-à-vis des vaisseaux et plus spécialement du système artériel abondamment pourvu en fibres musculaires lisses, cette action se traduit d'une double manière : action vasodilatatrice en même temps que antispasmodique.

Vaso - dilatatrice : expérimentalement l'injection intra-veineuse de papavérine réalise une hypotension initiale avec augmentation du pouls artériel. Cette hypotension traduit son action vaso-dilatatrice et aussi pour les fortes doses, son action dépressive sur le cœur. Elle est suivie bientôt d'une phase d'hypertension précédant le retour à la normale. L'origine de cette poussée hypertensive a été longuement discutée et nous la rattacherons avec DELPHAUT à une action directe de la papavérine sur les centres adrénalino-sécréteurs.

Tous les vaisseaux ne réagissent pas également, comme le prouvent les expériences de MACHT sur les anneaux artériels. La vaso-dilatation porte sur les artères splanchniques plus que sur les artères des membres. A ce propos, nous rappellerons les très intéressantes expériences de BOUCKAERT et JOURDAN étudiant l'action directe de la papavérine sur les vaisseaux cérébraux. Leur technique leur a permis d'enregistrer des modifications vasculaires exclusivement cérébrales, sans que d'autres influences puissent venir compliquer l'interprétation des résultats obtenus. En conclusion « la papavérine dilate les vaisseaux cérébraux d'une façon très marquée et d'une manière plus durable que celle de la caféine ». Les mêmes résultats ont été enregistrés par GRUBER et ROBERTS, par NISHIMURA YEIKICHI et KOKICHISATO et MM. M. et D. SCHREIDER.

A cette action vaso-dilatatrice la papavérine joint, nous l'avons dit, une action antispasmodique particulière. En effet l'hypotension déterminée par l'injection de papavérine se traduit de façon beaucoup plus violente si les artères étaient primitivement en état de spasme. L'injection intraveineuse d'une quantité minime de chlohydrate de papavérine suffit pour juguler l'hypertension adrénalinique (BACONNET). MERCIER, DELPHAUT et BLACHE rapportent de même que, vis-à-vis de l'hypertension adrénalinique, la papavérine, dès les faibles doses, diminue la hauteur des courbes et augmente leur étalement.

Il en est de même si l'hypertension a été réalisée par un excitateur direct de la cellule musculaire lisse, chlorure de baryum ou pituitrine. Car c'est précisément le caractère *principal* de la papavérine de faire porter son action sur la cellule même du muscle lisse et plus particulièrement sur la fonction myokinétique de cette cellule sans agir sur sa fonction hypertonique (ce qui est toutefois difficile à mettre en évidence car les deux spasmes sont presque toujours intriqués. BACONNET).

C'est cette électivité de son point d'attaque — sur lequel nous reviendrons — qui fait de la papavérine un médicament à part parmi les autres substances vasodilatatrices. Cette particularité d'inhiber la cellule musculaire pour la rendre insensible aux excitations, rend compte du rôle spécial de la papavérine contre le spasme vasculaire.

Au point de vue clinique la papavérine se comporte vis-à-vis de l'organisme humain comme elle le fait à l'égard des animaux d'expérience.

Aux doses thérapeutiques son action sur la tension artérielle des sujets sains est à peine marquée, parfois nulle. Mais elle agit sur l'hypertension, et cela d'autant plus qu'il s'agit d'hypertension spasmodique, surajoutée à une hypertension fixée. PAL l'a employée le premier dans l'urémie à forme éclamptique. Depuis on l'ordonne dans l'urémie aiguë ou chronique, à condition que la sclérose rénale ne soit pas trop accentuée. BACONNET lui reconnaît de plus une action légèrement tonocardiaque.

Son influence remarquable sur les phénomènes d'angor n'est plus contestée, qu'il s'agisse d'angine de poitrine d'effort due à une aortite ou d'angor dû à un spasme coronarien. On la donne encore par voie bucale comme préventif des crises.

Enfin elle trouve un large emploi dans toutes les artérites, aiguës ou chroniques, où l'élément spasmodique entre en jeu (aortite thoracique ou abdominale, claudication intermittente, artérite cérébrale). Dans les embolies artérielle des membres, elle est préconisée depuis peu et les heureux effets de son administration ont été publiés par les auteurs viennois et américains.

TOXICITE

Nous voulons dire quelques mots à ce sujet car on a longtemps reproché à la papavérine d'être une substance toxique.

En réalité la papavérine ou ses dérivés (eupavérine, perparine) sont des corps très faiblement toxiques ; expérimentalement il faudrait chez le chien injecter une dose de 16 mmg. par kilo de poids pour amener l'apparition de convulsions. Chez l'homme on a souvent tendance à employer des doses trop faibles. La dose maxima est atteinte quand commence à se manifester l'effet narcotique et elle se trouve très éloignée de la dose toxique. Cette toxicité est augmentée par l'association à d'autres alcaloïdes de l'opium (COESAR, STRAUB).

Pour BACONNET la dose moyenne est de 0 g. 05 à 0 g. 25 de chlorhydrate par voie sous-cutanée et de 0 g. 005 à 0 g. 04 par voie intraveineuse, et l'administration par voie fractionnée assurerait une meilleure continuité à son action. Les rares effets d'accoutumance qui ont pu être notés disparaissent dès qu'une courte interruption est faite dans le traitement.

SELS EMPLOYES

La chlorhydrate a été longtemps le sel le plus utilisé, de préférence au sulfate qui est plus soluble dans l'eau mais un peu moins actif. On a proposé un sel plus faiblement toxique encore et qui présente l'avantage d'une pénétration cellulaire plus intime : le phénylglycolate. Ses avantages ont apparus à la suite des travaux de REGNIER sur les anesthésiques locaux, et l'activité relative du chlorhydrate et du phénylpropionate de novocaïne, par analogie. C'est ce sel que nous avons employé exclusivement chez nos malades, associé à l'acétylcholine.

Avant de terminer cette revue rapide des principaux caractères de la papavérine rappelons qu'elle n'a pas toujours été employée seule et que nombreuses sont déjà ses associations à d'autres médicaments : à l'adrénaline dans le traitement de la crise d'asthme, à l'éphé-

drine comme l'ont recommandé ANGLADE et GAUDIN pour lutter contre l'intolérance de certains individus à ce médicament, à l'atropine, au gardénal comme le préconisent FREUND, STEIN, RICHTER dans le traitement de la migraine, etc.

ASSOCIATION DE LA PAPAVERINE A L'ACETYLCHOLINE

De la rapide étude que nous venons de faire de la papavérine, il découle :

— que cet alcaloïde est un spasmolytique de premier ordre ;

— que son action sur le système artériel se traduit par une vaso-dilatation. A ce titre la papavérine est indiquée dans les affections cardio-vasculaires ;

— enfin, que le mécanisme de son action vasodilatatrice est très particulier au groupe dont elle fait partie. C'est une action directe sur le muscle lisse artériel qu'elle rend insensible aux excitations neurogènes.

Pourquoi a-t-on songé à l'associer à l'acétylcholine ?

Les connaissances récentes sur les spasmes vasculaires, l'hypertotnie artérielle, ont révélé qu'une double origine présidait à la création de cette hypertonie : d'une

part une origine myogène, d'autre part une origine neurogène.

Or nous possédons des médicaments à actions élective soit sur le muscle artériel (papavérine), soit sur la régulation neurogène (acétylcholine) ; c'est pourquoi on a pensé qu'en associant ces médicaments distincts on pourrait obtenir un effet thérapeutique maximum.

Au point de vue pharmacodynamique, la réalité de cette sommation a été vérifiée vis-à-vis des artères périphériques. Référons-nous au très intéressant rapport de MM. FIOLE et FUNCK-BRENTANO au XLVI^e Congrès de chirurgie qui conclue que l'association d'un effet spasmolytique myogène et d'un effet vaso-dilatateur neurogène provoque une vaso-dilatation périphérique maxima. C'est ce qui résulte de leurs expériences chez l'animal. Leurs épreuves pharmacodynamiques sont les seules dont nous ayons connaissance. Il serait intéressant d'en posséder de semblables dans d'autres domaines que celui des artères des membres, notamment à l'égard des vaisseaux cérébraux.

Nous voudrions dire, maintenant, quelques mots de l'acétylcholine, sans nous étendre, car c'est un médicament bien connu depuis les travaux initiaux de MM. M. VILLARET et JUSTIN-BESANÇON et la thèse que ce dernier lui a consacrée.

L'ACETYLCHOLINE

Substance antagoniste de l'adrénaline, l'acétylcholine est un dérivé de la choline dont l'action vago-mimétique est mille fois supérieure à celle de cette dernière.

C'est le médicament le plus apte à provoquer une vaso-dilatation du système artériel tout entier, dilatation portant sur les artérioles et sur certaines artères (rétinienne notamment), alors que sur les capillaires son action est nulle ou même vaso-constrictive, contrairement à l'histamine.

Expérimentalement, l'injection intraveineuse d'acétylcholine à l'animal provoque une hypotension marquée, suivi d'une adrénalino-sécrétion par mécanisme périphérique. Chez le chien atropinisé, seul subsiste l'effet hypertenseur dû à la sécrétion d'adrénaline.

Le fait que l'atropine, poison parasympatolytique, abolisse l'action vaso-dilatatrice de l'acétylcholine sert à mettre en évidence que le point d'attaque de cette substance porte sur le vague. Son action vaso-dilatatrice

d'origine exclusivement *neurogène* est donc différente de celle que l'on observe avec la papavérine.

L'emploi de l'acétylcholine en thérapeutique vasculaire comporte des indications précises qui sont les spasmes des artères ou artérioles. Qu'ils compliquent ou non une lésion organique l'acétylcholine agira mais d'autant mieux, c'est évident, que les lésions anatomiques seront moins sérieuses ; son rôle sera efficace surtout vis-à-vis des troubles fonctionnels.

Pour trancher le diagnostic entre spasme et oblitération, seul joue le résultat de l'injection d'acétylcholine qui prend alors la valeur d'un test.

Chez les sujets sains elle n'abaisse pas la tension ; elle ralentit le rythme cardiaque et déprime légèrement la contractibilité du myocarde.

Le chlorure est le sel d'acétylcholine le plus employé car il présente le triple avantage d'être le plus stable, le plus riche en acétylcholine et le plus indolore. La voie intra-musculaire est préconisée pour la rapidité des effets obtenus. Les doses assez fortes sont recommandées pour obtenir une action vaso-dilatatrice maxima (0 gr. 20 à 0 g. 40) les faibles doses pouvant être vaso-constrictives (AUDIER). Elles ne produisent ni intolérance, ni accoutumance.

Toutefois, comme pour tout poison sympatholytique, joue vis-à-vis de l'acétylcholine la question de la susceptibilité neuro-végétative individuelle et ce que nous pourrions appeler le climat humoral du moment. Nous

savons que certaines drogues, comme l'atropine inversent l'action habituelle de l'acétylcholine. D'autres, au contraire, prolongent cette action éminemment passagère. On a proposé l'yohimbine, les sympatholytiques de synthèse, la caféine, la papavérine.

DEUXIÈME PARTIE

ACTION DE LA PAPAVERINE ASSOCIEE A L'ACETYLCHOLINE DANS LES SYNDROMES VASCULAIRES

Dans cette seconde partie de notre ouvrage, nous allons envisager l'emploi de la papavérine associée à l'acétylcholine dans tout un groupe d'affections vasculaires et nous publions une vingtaine d'observations cliniques prises chez des malades présentant des syndromes d'ordre divers, cérébral ou périphérique.

SYNDROMES VASCULAIRES GENERAUX

Il est prouvé largement que la papavérine, aussi bien que l'acétylcholine exerce une action vaso-dilatatrice sur la circulation cérébrale. Rappelons à ce propos les expériences de BOUCKAERT et JOURDAN qui confirment les travaux plus anciens de GUNTHER et ceux de MACHT sur les carotides du bœuf.

Quant à l'acétylcholine, son rôle sur les modifications de calibre des vaisseaux cérébraux a été affirmé à maintes reprises, depuis les constatations directes de WOLF par la méthode du hublot.

MM. ROGER et SARRADON ont observé que la vasodilatation cérébrale est obtenue par le contact de l'acétylcholine (1934).

Dans leur rapport à la revue neurologique en 1936, MM. M. VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, de SÈZE et CACHERA relatent les faits suivants résultant de leurs observations :

L'injection intraveineuse de fortes doses d'acétylcholine a provoqué activement une augmentation de calibre des artères cérébrales. L'injection sous-cutanée a entraîné une dilatation vasculaire appréciable. Toutefois les réponses ont été différentes suivant le calibre des artères envisagées. Les plus petites sont celles qui réagissent le mieux à l'acétylcholine par une vasodilatation plus marquée, tandis qu'elles subissent le moins directement le contre-coup des variations de la pression artérielle générale.

DANS LES ICTUS HEMI PLEGIQUES

Quel que soit le rôle accordé au spasme artériel dans la production de ces accidents, les bienfaits d'une thérapeutique vaso-dilatatrice ont été reconnus presque universellement.

Rappelons, entre autres, à propos du ramollissement cérébral, les observations réunies dans la thèse de

ZLATCHEFF (1931) et celles publiées dans la thèse de notre maître le docteur de SÈZE a la même époque.

Discutant de la réalité des angiospasmes cérébraux MM. ROGER et SARRADON ne nient pas qu'ils aient acquis droit de cité en pathologie, notamment dans les artérites cérébrales athéromateuses ou syphilitiques, et reconnaissent que la thérapeutique antispasmodique n'est pas contre-indiquée.

Dans le rapport qu'ils font à la Société neurologique en 1936, MM. ALAJOUANINE et THUREL admettent l'influence indubitable de l'acétylcholine dans le ramollissement cérébral ; mais pour eux l'efficacité des vaso-dilatateurs peut s'expliquer autrement que par l'action antispasmodique. Le rôle des injections d'acétylcholine se justifierait alors par le fait que la vaso-dilatation qu'elles entraînent est périphérique, sans qu'il soit question d'une action sur les vaisseaux cérébraux « en état de vaso-dilatation paralytique ».

De même en cas d'oblitération artérielle ces auteurs reconnaissent l'action indubitable des vaso-dilatateurs et en particulier de l'acétylcholine. Son efficacité tiendrait à son action dilatatrice sur les vaisseaux anastomotiques, permettant ainsi l'établissement d'une circulation de suppléance.

La discussion à l'heure actuelle porte sur l'existence ou non du spasme des artères cérébrales. Il faut se souvenir que c'est à la croyance du spasme artériel qu'est due l'introduction dans la thérapeutique du ramollis-

sement cérébral des médicaments vaso-dilatateurs Par la suite, on a essayé d'expliquer leur action autrement que par un effet antispasmodique, mais leur heureuse efficacité reste acquise.

A la suite des travaux de MM. RISER et SORREL montrant que l'adrénaline ne provoque pas de vaso-contriction des vaisseaux cérébraux, on avait bien proposé — et logiquement — d'utiliser cette substance dans le ramollissement. Or l'expérience a montré à la suite de certains ramollissements observée chez l'homme après des injections d'adrénaline, qu'il valait mieux s'en tenir à une sage réserve sur ce point et que les vaso contracteurs, même si leur rôle sur la circulation cérébrale n'était pas prouvé, devaient être tenus à l'écart.

Actuellement, d'ailleurs, l'innervation vaso-motrice des artères cérébrales n'est pas douteuse, mais son action est assez faible. (Thèse de SARRADON, 1933.) L'existence des spasmes cérébraux est, d'autre part, certaine. Elle a été mise en évidence, pour la première fois, de façon objective, par MM. M. VILLARET et CACHERA au cours de leurs expériences sur l'embolie cérébrale solide, dans le courant de l'année 1938.

Aujourd'hui, si les auteurs admettent pour la plupart l'existence de spasmes artériels cérébraux, ils sont toutefois d'accord pour restreindre leur rôle pathologique, notamment vis-à-vis du ramollissement cérébral.

Quoiqu'il en soit, si l'on peut discuter, à propos de l'acétylcholine, le mécanisme nerveux de son action, il

n'en est pas de même de la papaverine, que nous lui adjoignons. Nous avons insisté déjà sur l'action paralysante directe de cette drogue sur la paroi musculaire des vaisseaux qu'elle rend insensibles aux excitations. Par ce mode d'action, elle ne peut que renforcer les effets indubitables de l'acétylcholine, ainsi que le pense M. A. TAMCHES dans une publication récente sur « l'action favorable d'un dérivé de la papaverine dans l'embolie cérébrale ».

On pourrait craindre que son action hypotensive marquée ne contre-indique son emploi dans les ramollissements cérébraux. Ce reproche a déjà été fait à l'acétylcholine, dont le pouvoir hypotenseur est cependant à peu près nul. (DELMAS-MARSALET.) Nous pensons qu'en effet la médication associée papaverine-acétylcholine est à proscrire chez les hémiplegiques hypotendus, du fait de la baisse de pression constante qu'elle entraîne.

Il est de toute évidence qu'en matière d'ictus hémiplegique, les résultats sont toujours délicats à apprécier, car l'évolution naturelle peut assez souvent se faire vers la récupération sans le secours d'aucun moyen thérapeutique, et nous devons garder une certaine réserve pour interpréter les faits cliniques.

Toutefois, l'action de la papaverine nous a semblé renforcer l'action de l'acétylcholine dans une mesure appréciable, l'association réussissant, alors que les seules injections d'acétylcholine avaient échoué, et les résultats nous ont semblé assez intéressants pour être publiés.

OBSERVATION N° I

Service du Dr LÉVY-VALENSI à l'Hôtel-Dieu

M. J..., 63 ans, est amené pour une hemiplegie droite survenue le 24 février 1938, brusquement, sans prodromes, sans perte de connaissance. C'est un hypertendu de longue date qui a déjà fait un accident plus léger mais du même ordre il y a un an.

Il se présente cette fois-ci, avec une impotence complète de tout le côté droit. Seuls quelques mouvements des doigts sont possibles spontanément ; les réflexes tendineux sont diminués au membre supérieur ainsi que le rotulien ; l'achilléen est aboli à droite comme à gauche. Babinski évident. Paralyse faciale associée. Quelques troubles de l'élocution.

Lorsque nous prenons la tension artérielle au Vaquez le 25 février, nous trouvons 23/10.

Le traitement associé est commencé le soir même à la dose de 0 gr. 20 d'acétylcholine pour 0 gr. 05 de papavérine ; il est poursuivi à raison de deux injections quotidiennes.

Le lendemain après deux injections, nette amélioration puisque le malade peut soulever le bras et serrer la main. Le 1^{er} mars il peut tenir son verre pour boire. Le 3 mars, l'amélioration s'étend au membre inférieur qu'il peut fléchir ou étendre. Pendant ce temps la tension artérielle est tombée du jour au lendemain à 18/10 puis 16/10 et enfin 14/9 le 3 mars. A cette date nous revient le résultat de l'examen de sang B. W. positif, et nous instituons un traitement étiologique ; la tension artérielle reste abaissée et l'amélioration se poursuit.

En résumé, ramollissement chez un malade atteint d'artérite cérébrale syphilitique. Nette amélioration fonctionnelle baisse importante de l'hypertension artérielle qui passe des chiffres de 23/10 à ceux de 14/9 après 6 jours de traitement.

OBSERVATION N° 2

Mme V..., 65 ans, vue pour la première fois au début de 1937 pour un ictus hémiplegique gauche, qui n'a laissé derrière lui que des séquelles discrètes : maladresse de la main gauche, sensation de faiblesse d'appui incertain sur le membre inférieur gauche. En mars 1937 nouvelle attaque, entraînant de nouveau une hémiplegie gauche qui régresse, cette fois encore, d'une façon notable mais laisse derrière elle des séquelles importantes. Nouvelle attaque en mai 1937 avec de nouvelles aggravations de l'impotence.

C'est dans ces conditions que l'on commence, en juin 1937, le traitement par l'acétylcholine et la papavérine associées. On fait une première série de 30 injections, quotidiennes de 20 centigrammes d'acétylcholine associée à 5 centigrammes de papavérine ; après 10 jours d'interruption, nouvelle série analogue et ainsi de suite pendant 6 mois.

Au cours de ces 6 mois, aucun ictus, aucune aggravation de l'hémiplegie. On continue alors les injections d'acétylcholine et de papavérine, par séries de 10 injections, pendant 10 jours consécutifs, séparés par 15 jours d'interruption. Ce traitement est continué pendant un an. Pendant toute cette année encore, aucun incident nouveau ne se produit et le calme obtenu pendant 18 mois contraste de

façon frappante avec la succession d'ictus à dates quasi fixes au cours des mois qui avaient précédé l'installation du traitement.

Au début de 1939, la malade abandonne le traitement malgré nos conseils. Le 9 février, malaise, déviation de la bouche à droite, impotence complète du membre supérieur gauche. Ces troubles se dissipent en quelques heures sous l'influence de l'injection de 60 centigrammes de l'acétylcholine associés à 15 centigrammes de papavérine en trois injections toutes les trois heures.

Les séries d'injections ont été reprises depuis et suivies régulièrement. Aucun incident ne s'est produit au cours des trois mois qui se sont écoulés depuis.

Cette observation n'exclut pas, bien entendu l'hypothèse de la coïncidence. Il est bien frappant cependant de voir cette série d'ictus, qui donnait l'impression d'une artérite à évolution rapidement progressive, faire place à un calme parfait pendant les 18 mois qui suivent tant que la malade est soumise aux injections d'acétylcholine et de papavérine. L'interruption du traitement est bientôt suivie d'une nouvelle attaque. La reprise du traitement vasodilatateur ramène le calme. (Observation fournie par le docteur DE SÈZE.)

OBSERVATION N° 3

Mme D..., 45 ans, est admise à l'Hôtel-Dieu le 24 mars 1938 pour une hémiplegie droite avec aphasie. Cet accident est survenu brusquement sans prodromes, sinon depuis quelques mois des crampes dans les doigts et des céphalées diffuses. Le 22 mars elle perd brusquement conscience de

ce qui l'entoure et est trouvée le lendemain seulement, dans le coma.

• Il s'agit d'une malade obèse, hypertendue (24/14 au Vaquez) dont l'hémiplégie est incomplète : elle peut soulever le talon du plan du lit, lever un peu le bras mais ne peut saisir un objet. L'aphasie se traduit par une parole incompréhensible. Paralyse faciale droite associée, réflexes tendineux vifs, Babinski. Examen général négatif.

Dès le soir de son entrée la malade reçoit 0 gr. 40 d'acétylcholine plus 0 gr. 10 de papavérine, puis les jours suivants, la moitié de cette dose seulement. Il n'y a pas d'amélioration immédiate mais le 28 mars s'affirme une régression des troubles : mouvements plus aisés, parole redevenue presque normale. Le 4 avril la malade commence à marcher, le réflexe plantaire est indifférent.

La tension artérielle qui était le 24 mars de 24/14 au Vaquez n'est plus que de 19/12.

Puis nous interrompons le traitement pendant un mois pour le remplacer par l'acétylcholine simple. L'amélioration persiste mais la tension artérielle remonte à 30/16 le 29 avril ; une petite saignée la ramène à 27/12 le 2 mai. C'est alors que nous reprenons le traitement associé Acétylcholine et Papavérine et nous voyons rapidement la tension artérielle redescendre à un chiffre presque normal, comme le montre le tableau suivant :

le 3 mai	26/14	le 7 mai	26/15
le 4 mai	25/14	le 11 mai	25/14
le 5 mai	24/13	le 12 mai	23/12
le 6 mai	24/13	le 14 mai	18/12

L'amélioration persiste et le traitement est interrompu.

Ainsi chez cette malade suivie pendant près de deux mois nous avons assisté à une régression progressive de la paralysie et des troubles de la parole sous l'influence du traitement en même temps que l'hypertension artérielle considérable était ramenée à un taux acceptable. (Observation du service du docteur LÉVY-VALENSI, Hôtel-Dieu.)

OBSERVATION N° 4

Mme J..., 49 ans.

Il s'agit d'une ménagère hypertendue depuis près de 12 ans (32/... à l'origine) qui jusqu'à présent n'a pas eu d'autres troubles que quelques étourdissements, des pluies de suie devant les yeux, jamais d'albumine.

Le 4 mai 1938 à la suite d'une contrariété s'est installée une hémiplégie gauche : la face est d'abord prise, puis les membres et l'impotence fonctionnelle est bientôt complète.

C'est dans cet état que nous voyons la malade le lendemain de son accident. Réflexes diminués, Babinski à gauche. Tension artérielle élevée : 27/15 au Vaquez.

Dès son arrivée la malade reçoit deux injections intramusculaires de 0 gr. 20 d'acétylcholine pour 0 gr 05 de papavérine. Le lendemain une certaine amélioration est notable sur la veille, la malade détache le talon du plan du lit, peut serrer la main, avec assez de force, le Babinski est difficile à mettre en évidence. La pression artérielle est tombée à 21/14.

Les jours suivants le traitement est continué aux mêmes doses pendant 3 jours puis au rythme d'une seule injection quotidienne. Le 11 mai, la malade très améliorée

peut se lever et rapidement faire quelques pas. Les chiffres tensionnels, au Vaquez sont les suivants :

Le 9 mai : 21/12 ; le 11 mai : 19/12.

Le traitement est interrompu mais repris lorsque l'on a constaté que la tension était remontée à 23/16 après un seul jour d'interruption.

Il s'agit ici d'un ramollissement cérébral survenu chez une hypertendue. Nous avons observé une régression nette des troubles après six jours de traitement par injections d'acétylcholine jointe à la papavérine. Baisse très notable de l'hyperpression artérielle portant sur maxima et minima. (Observation prise à l'Hôtel-Dieu, service du docteur LEVY-VALENSI.)

OBSERVATION N° 5

M. V., 62 ans.

Présente en novembre un ictus, en sortant de déjeuner, avec perte de connaissance, respiration stertoreuse, hémiplégie droite complète. Tension artérielle : 22/13.

On injecte d'urgence, à 2 heures de l'après-midi, 40 centigrammes d'acétylcholine avec 10 centigrammes de papavérine. A 7 heures, le malade reprend vaguement connaissance ; l'hémiplégie droite est évidente, le malade bredouille quelques mots incompréhensibles. On renouvelle l'injection à la même dose : 40 centigrammes d'acétylcholine, 10 centigrammes de papavérine. Nuit calme. Le lendemain, la malade a complètement repris connaissance, parle presque normalement. L'examen systématique du langage seul met en évidence un certain degré de paraphasie. Le membre inférieur droit a repris également ses

mouvements mais reste lourd avec des mouvements incertains et une force musculaire très diminuée.

On continue le traitement par les vasodilatateurs (chaque jour 20 centigrammes d'acétylcholine, 5 centigrammes de papavérine). Au huitième jour tout est rentré dans l'ordre. Il ne subsiste aucun phénomène paralytique. Au cours de ce traitement la tension artérielle est d'abord restée inchangée, puis s'est abaissée légèrement à 20/12. (Observation personnelle du docteur DE SÈZE.)

OBSERVATION N° 6

M. G..., 74 ans.

Gros mangeur et gros buveur habituel est suivi depuis plusieurs années pour hypertension. Le 24 février, dans la matinée il ressent une faiblesse soudaine de tout le côté droit. Sa jambe droite ne le soutient plus et il s'effondre, sans perdre connaissance, il est légèrement obnubilé et présente une gêne d'élocution légère. Le soir même il est transporté à l'Hôtel-Dieu où l'on constate les faits suivants : existence d'une hémiplégie droite incomplète ; le membre supérieur présente une faible diminution de sa force musculaire ; les réflexes tricipital et bicipital sont normaux. Au membre inférieur la paralysie est plus accentuée ; le malade soulève difficilement le talon du plan du lit ; les réflexes rotulien et achilléen sont abolis ; le réflexe cutané plantaire est indifférent. En outre, paralysie faciale droite peu marquée ; légère dysarthrie.

Par ailleurs existence d'un bruit de galop, tension artérielle 24/10 liquide céphalo-rachidien normal ; incontinence d'urine.

Le lendemain seulement de son accident, le malade reçoit 0 gr. 40 d'acétylcholine unie à 0 gr. 10 de papavérine en deux injections. Le traitement est poursuivi aux mêmes doses les jours suivants. Le 26 février les troubles sont nettement améliorés, la tension artérielle est abaissée à 21/10. Le 28 février, la régression partielle de la paralysie s'accroît au membre inférieur ; on peut provoquer un réflexe achilléen du côté droit.

Le 1^{er} mars, quatre jours après le début du traitement, la tension artérielle est de 15/10 et se maintient autour de ce chiffre.

Après le septième jour du traitement associé les mouvements sont redevenus normaux.

Malheureusement, l'incontinence urinaire a persisté ; le dosage de l'urée sanguine est de 1 gr. 40 par litre et un mois après son accident le malade décède d'infection urinaire.

En résumé, hémiplegie droite par ramollissement cérébral, hypertension. Sept jours du traitement par l'acétylcholine associée à la papavérine amènent une régression à peu près totale des troubles paralytiques et un net abaissement de la tension artérielle, (la maxima est tombée de 24 à 15, la minima est restée inchangée). (Observation du service du docteur LÉVY-VALENSI, Hôtel-Dieu.)

OBSERVATION N° 7

Le 24 février 1938, M. S..., 48 ans est amené salle Sainte-Monique dans un état d'obnubilation extrême, tantôt délirant, tantôt somnolent. Il présente une hémiplegie gauche avec paralysie faciale apparue sans perte de con-

naissance. Aucun prodrome, sinon hypertension connue depuis plusieurs mois. Impotence fonctionnelle complète. Tension artérielle à 20/12 au Vaquez. Liquide céphalo-rachidien normal.

Nous mettons le malade tout de suite aux injections de 0 gr. 40 d'acétylcholine associée à 0 gr. 10 de papavérine, en deux fois.

La tension artérielle baisse à 18/9 le 26 février puis 16½/9 le 3 mars. Aucune régression de la paralysie n'est observée, l'obnubilation persiste également. Le 3 mars nous parviennent les examens affirmant la syphilis dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Nous interrompons le traitement acétylcholine-papavérine.

Ainsi chez ce malade frappé d'hémiplégie gauche consécutive à une artérite cérébrale syphilitique nous n'avons obtenu aucune amélioration malgré 8 jours du traitement. (Observation du service du docteur LÉVY-VALENSI, Hôtel-Dieu.)

OBSERVATION N° 8

Mme C..., 62 ans.

Le 8 février est prise de fourmillements dans le bras gauche. Elle tente de se lever et tombe car sa jambe gauche ne la soutient plus. Elle est transportée à l'Hôtel-Dieu où l'on constate l'existence d'une hémiplégie gauche associée à une paralysie faciale.

La force musculaire est considérablement diminuée au membre supérieur et au membre inférieur gauches. Les réflexes sont un peu vifs de côté. Le signe de Babinsky est presque spontané quand on découvre la malade. La pupille

gauche est en myosis serré. Tension artérielle : 24/12 au Vaquez, deux jours après tension artérielle à 28/12.

C'est à cette date que nous commençons le traitement sous la forme suivante : 0 gr. 20 d'acétylcholine avec 0 gr. 05 de papavérine deux fois par jour et nous le poursuivons pendant dix jours consécutifs. La tension artérielle est redescendue du jour au lendemain à 23/12 ; mais aucune amélioration des troubles paralytiques n'est observée ; le passage se fait vers la contracture.

Ici hémiplegie gauche chez une malade atteinte de ramollissement cérébral. Traitement par l'acétylcholine associée à la papavérine commencé tardivement, (plus de deux jours après l'accident initial), aucun résultat.

MIGRAINE

Nous publions ici une observation de migraine ophtalmique qui illustre la conception suivante empruntée à MM. ALAJOUANINE et THUREL.

Ces auteurs reconnaissent deux temps au mécanisme physiologique de la migraine : d'abord vaso-constriction plus ou moins étendue du réseau vasculaire cortical superficiel, puis, en second lieu, vasodilatation de la circulation cortico-méningée. Le moyen d'empêcher le retour de la migraine serait de s'opposer à ce premier temps de vasoconstriction qui en constitue le point de départ. Ainsi se trouve justifié l'emploi de médicaments vasodilatateurs,

OBSERVATION N° 10

M. M..., vient nous consulter pour des troubles survenus à trois reprises depuis l'intervalle de deux mois et qui l'inquiètent beaucoup. Il a 47 ans, a toujours été un homme bien portant et n'a jamais été soigné que pour fatigue de la marche avec léger œdème, pour lequel il aurait reçu en 1937 une série de traitements aux ondes courtes. Le 26 janvier 1938 il est pris, à la fin de l'après-midi d'une vive céphalée diffuse. En même temps sa vision est troublée de points et de bandes noires striant son champ visuel. Très fatigué, il se couche et une demi-heure après a un vomissement. Au bout de deux ou trois heures les phénomènes s'amendent. Le lendemain au réveil il ne ressent qu'un léger endolorissement et peut reprendre son travail.

Un mois et demi après, une crise analogue se reproduit. Elle débute le matin à 8 heures par des troubles de la vision l'empêchant de lire son journal. Un quart d'heure après s'installent : céphalée, nausées puis vomissements. M. M..., est obligé de s'étendre. Il a de violents bourdonnements et sifflements dans les oreilles et perd complètement connaissance. On le transporte à l'hôpital où, craignant une hémorragie méningée, on pratique une ponction lombaire qui retire un liquide normal. La tension artérielle est de 15/7. Les phénomènes s'amendent au bout de quelques heures. Gardé trois jours à l'Hôtel-Dieu il sort tout à fait bien portant.

Il le reste jusqu'au 22 mars où une troisième crise, exactement comparable aux précédentes survient dans l'après-midi : troubles visuels, céphalée, nausées persis-

tent pendant quelques heures. Pas de vomissement. Le malade reste allongé chez lui.

Le lendemain matin la tête encore légèrement douloureuse il vient consulter à l'Hôtel-Dieu.

L'examen ne nous montre absolument rien d'anormal. Nous nous trouvons en face d'un homme d'aspect bien portant. Tension artérielle normale : 14/7. Un B. W. pratiqué dans le sang est négatif.

Devant ce tableau de migraine caractéristique, nous instituons le 25 mars un traitement par l'acétylcholine associée à la papavérine à raison d'une injection quotidienne de 0 gr. 20 d'acétylcholine pour 0 gr. 05 de papavérine et nous le poursuivons pendant trois semaines. Le 15 avril nous diminuons la dose d'acétylcholine : 0 gr. 10 au lieu de 0 gr. 20, et nous continuons tous les jours jusqu'au 1^{er} mai.

Pendant ces cinq semaines de traitement, aucun trouble n'est survenu et nous l'interrompons tout en conseillant au malade de revenir de temps en temps pour de nouvelles séries de piqûres. Nous avons pu le suivre pendant trois mois sans qu'aucun accès de migraine ne se soit produit. (Service du docteur LÉVY-VALENSI - Consultation - Hôtel-Dieu.)

TROUBLES FONCTIONNELS DES HYPERTENDUS

Les incidents ou accidents de l'hypertension ont toujours bénéficié de l'administration de médicaments vasodilatateurs. Reconnaissons avec DUMAS, que la thé-

rapeutique vasodilatatrice présente pour gros avantage de lever le barrage vasculaire périphérique et de soulager le travail du cœur. Elle trouve son application au cours de l'hypertension permanente, surtout quand elle relève, ce qui est le cas le plus fréquent, de l'hypertonie artérielle. Elle améliore ou permet d'éviter les accidents d'oblitération artérielle. Elle soulage le travail du cœur et le met à l'abri des défaillances.

L'acétylcholine seule a déjà été employée fréquemment dans ce but. Toutefois rappelons qu'elle n'abaisse pas la tension artérielle (JUSTIN-BESANÇON, thèse de doctorat-ès-science 1929). Elle joue un rôle certain contre la plupart des troubles subjectifs que présentent les hypertendus : crampes, céphalées, mouches volantes, etc. MM. LÉAN BLONDEL et BARRIEU l'utilisent à la dose de 0 g. 20 quotidiennement, pendant 15 jours chez des malades maintenus au lit et au régime depuis au moins 8 jours.

Tandis que l'injection intraveineuse diluée et lente entraîne une chute considérable de la tension artérielle, l'injection sous-cutanée d'acétylcholine est la plupart du temps sans effet. Parfois même, le maximum peut s'élever d'un ou deux degrés après l'injection. Les baisses manométriques que l'on observe en pratique se voient à la suite de fortes doses, ou alors au cours de certaines crises hypertensives paroxystiques, comme l'a observé BARRIEU.

La papavérine au contraire a un pouvoir hypotensif beaucoup plus remarquable. Expérimentalement nous

avons vu qu'elle est capable de juguler l'hypertension adrénalinique, comme il ressort des recherches de BACONNET, DELPHAUT, MERCIER. Cliniquement, elle possède une action indubitable sur l'hyperpression passagère d'origine spasmodique puis qu'elle permet de la distinguer de l'hypertension chronique, fixée, sur laquelle elle reste sans influence.

Il semble que, réunies, papavérine et acétylcholine aient chez les hypertendus des effets très marqués puisque, constamment, à la suite de nos injections nous avons vu baisser la tension artérielle dans des proportions notables en même temps que s'amélioraient les troubles fonctionnels. C'est ainsi que nous avons vu disparaître les crampes et étourdissements si désagréables pour le malade. Chez un de nos grands hypertendus qui présentait de très pénibles douleurs d'angor nous avons vu ces phénomènes s'amender pendant toute la période du traitement.

OBSERVATION N° I

Mme D..., 64 ans.

Il s'agit d'une marchande de quatre-saisons, hypertendue depuis plusieurs années et qui à plusieurs reprises a fait de petits accidents notamment une amaurose transitoire en 1934.

Quand nous la voyons, salle Sainte-Marié, le 4 janvier 1938, elle est entrée pour un épistaxis très abondant. En outre, elle se plaint de céphalée matinale tenace, bourdonnements d'oreille, mouches volantes devant les yeux.

C'est une malade pléthorique, ménoposée à 35 ans, éprouvant de la dyspnée à l'effort, des crampes dans les membres avec sensation de doigts morts. Les chevilles sont enflées le soir, les urines renferment des traces d'albumine, l'urée sanguine est dosée à 0 gr. 45 par litre. Tension artérielle : 21/8 au Vaguez.

Dès son entrée la malade est mise au régime lactovégétarien et le 8 janvier on commence un traitement constitué par une injection quotidienne de 0 gr. 20 d'acétylcholine.

Le 12 janvier la tension artérielle atteignant 23/8, on pratique une saignée qui la ramène à 21½/8. Les troubles subjectifs persistent. Le 18 janvier, donc quatorze jours après son entrée à l'hôpital, nous associons la papavérine à la dose d'acétylcholine déjà prescrite. La malade reçoit alors 0 gr. 20 d'acétylcholine plus 0 gr. 05 de papavérine.

Trois jours après l'amélioration est déjà notable ; la céphalalgie a presque disparu, les crampes et les phénomènes de doigts morts n'existent plus. La tension artérielle est descendue à 17/9 et reste autour de ce chiffre les jours suivants.

Après une série de douze injections, la malade se sent notablement améliorée et demande à retourner chez elle.

En résumé, chez cette hypertendue chronique, le traitement par l'acétylcholine plus papavérine a amené une diminution rapide du taux tensionnel et une amélioration des troubles fonctionnels que n'avaient pas apportée les seules injections d'acétylcholine.

OBSERVATION N° 2

M. D..., 74 ans.

Depuis deux à trois mois se plaint d'éblouissements, sensation de tête lourde, mouches devant les yeux, épislaxis, tous phénomènes en rapport avec une hypertension artérielle récemment découverte (26 de maxima).

Le 17 janvier 1938 est survenu un étourdissement plus accusé que les autres, l'obligeant à garder le lit.

Lorsque nous voyons le malade il est déjà soumis au repos et au régime depuis trois jours, mais une impression de vertige apparaît dès qu'il tente de se lever et lui est extrêmement désagréable. La pression artérielle est, au Vaquez, de 25/10. L'examen révèle un clangor du second bruit aortique. Les urines ne renferment pas d'albumine et le taux d'urée sanguine est normal.

Après trois jours d'injections d'acétylcholine simple, sans qu'aucune amélioration ne soit apparue, le malade est mis au traitement mixte acétylcholine plus papavérine pendant 15 jours à raison d'une injection quotidienne de 0 gr. 10 d'acétylcholine unie à 0 gr. 05 de papavérine.

Dès l'institution du traitement, les symptômes subjectifs de vertige et de céphalée diminuent de façon notable, sans toutefois que les chiffres tensionnels semblent influencés ; en effet après avoir baissé les premiers jours (19/11, le 29 janvier), ils sont remontés à 22/13 le 2 février et 24/9 le 7 février).

A cette date le traitement est interrompu étant donnée l'amélioration. Plus d'éblouissement, plus de céphalée. Toutefois, les symptômes du début tendant à réapparaître,

le 14 février le traitement est repris. Le 21 février le malade peut reprendre le cours de sa vie normale et quitté le service.

En somme chez cet hypertendu présentant de vives sensations de vertige avec céphalée nous avons obtenu une rapide cessation de ces troubles à la suite des injections de papavérine associée à l'acétylcholine. Le traitement n'a eu aucune influence sur les chiffres pourtant élevés de la tension artérielle. (Service du docteur LÉVY-VALENSI, Hôtel-Dieu.)

OBSERVATION N° 3

Mme C..., ménagère, 48 ans, est hospitalisée salle Sainte-Marie le 23 février 1938 pour une crise qui se répète pour la cinquième fois depuis janvier 1937.

Le début se fait par des troubles de la vue : mouches volantes, pluies de suie qu'accompagnent une vive céphalée occipitale ; ces phénomènes durent deux heures environ, puis la cédation survient après d'abondants vomissements avec polyurie. C'est ainsi que vient de se produire le 22 février la dernière crise, les précédentes étaient exactement analogues, précédées comme celle-ci par une période d'aménorrhée.

Lors de la première crise en janvier 1937 la pression artérielle était élevée : 30/... Les autres fois : 23/.. ou 25/.. aux dires de la malade. Actuellement au Vaquez nous avons trouvé 23/15 le premier jour. L'auscultation du cœur montre un clangor du second bruit ; les urines renferment des traces d'albumine ; le taux d'urée sanguine est de 0 gr. 60 par litre.

L'examen ophtalmoscopique révèle de petites hémorragies rétinienne disséminées des deux côtés.

Nous mettons la malade en observation pendant une huitaine de jours en lui ordonnant le repos au lit avec un régime lactovégétarien. Pendant toute cette période elle reste très fatiguée de sa dernière crise. Elle se plaint de céphalée persistante ainsi que de troubles de la vue.

Le 1 mars nous commençons les injections d'acétylcholine (0 gr. 20) associée à la papavérine (0 gr. 05). La tension artérielle était à 21/13 ; elle tombe le lendemain à 17/11½, et se maintient à ce chiffre pendant toute la durée du traitement. En même temps la vue s'améliore rapidement ; la céphalée disparaît dès la première injection. Le clangor persiste mais le cœur est plus régulier. La malade se sent si bien qu'elle désire retourner chez elle au bout de cinq jours de traitement.

Il aurait été intéressant de suivre cette malade plus longtemps afin de se rendre compte si l'on évitait le retour des crises avec un traitement prolongé. En tous cas nous avons pu observer, chez cette hypertendue une cessation presque complète des troubles fonctionnels dès la première injection d'acétylcholine associée à la papavérine. (Service du docteur LÉVY-VALENSI, Hôtel-Dieu.)

OBSERVATION N° 4

M. V..., 54 ans.

Hypertendu de longue date et qui a déjà fait de nombreuses complications de son hypertension.

En 1934 notamment, à la suite d'un ictus s'est installée une aphasie accompagnée de paralysie faciale. En 1937 une défaillance ventriculaire gauche avec albuminurie, dyspnée, galop. Ajoutons que depuis de nombreuses années le malade ressent des douleurs de type angineux extrêmement pénibles dont les dernières remontent à décembre

1937. Fréquemment il est pris de petits pincements dans le bras gauche avec sensation d'angoisse.

Hospitalisé plusieurs fois, il a constaté l'influence constante du régime sur ses troubles, plus efficace que de nombreux traitements médicamenteux.

Il revient le 2 février 1938 pour éblouissements, vertiges, palpitations consécutifs à plusieurs épistaxis survenus il y a quelques semaines. De ses attaques passées subsistent quelques troubles variables de la parole : difficulté à trouver les mots, dysarthrie. Tension artérielle à 27/16 au Vaquez.

Nous le mettons tout de suite à deux injections quotidiennes d'acétylcholine plus papavérine aux doses de : 10 centigrammes d'acétylcholine pour 5 centigrammes de papavérine par injection.

Nous assistons alors à une amélioration très sensible accusée par le malade dont les phénomènes subjectifs n'auraient jamais cédé aussi rapidement à aucun traitement médicamenteux, même acétylcholine employée seule. La baisse tensionnelle est dès le début remarquable :

le 4 février ..	26/14	le 9 février ..	21/10
le 7 février ..	21/14	le 10 février ..	21/11

Les éblouissements, vertiges, crampes, céphalée ont disparu. La parole reste gênée, mais le malade se sent mieux qu'il n'a jamais été.

Au bout de 8 jours le traitement est interrompu. Dix jours après cet arrêt du traitement quelques douleurs angineuses apparaissent et nous recommençons une nouvelle série dont nous ne connaissons pas le résultat, le malade ayant désiré rentrer chez lui.

Là encore nous voyons, sous l'influence de l'acétylcho-

line unie à la papavérine, une régression sensible des troubles fonctionnels au cours de l'hypertension. (Observation prise dans le service du docteur LÉVY-VALENSI, Hôtel-Dieu.)

SYNDROMES VASCULAIRES PERIPHERIQUES

Le récent rapport de MM. FIOLE et FUNCK-BRENTANO au XLVI^e Congrès de chirurgie, en octobre 1937, traitant de leurs recherches sur le traitement médical de l'embolie artérielle, est venu apporter une preuve expérimentale sur les effets de sommation de l'acétylcholine unie à la papavérine vis-à-vis des artères périphériques.

Ces auteurs ont montré les premiers que ces substances agissaient de deux façons différentes et que leur association réalisait des effets plus puissants que ceux que l'on peut obtenir par l'emploi de l'un d'entre eux.

Ils ont préconisé l'association de la papavérine à l'acétylcholine dans le traitement des embolies artérielles afin de favoriser l'accroissement de débit de la circulation périphérique ; les résultats fournis par l'emploi de l'acétylcholine seule n'ayant, pour eux jamais été très grands dans ce domaine.

Les statistiques publiées par le professeur DENK, de Vienne, les publications faites en Amérique par ALLEN et MAC LEAN sont favorables à l'emploi de la papavérine ou de ses dérivés dans les embolies artérielles des membres.

Nous avons pensé utiliser cette association également dans les phénomènes de claudication intermittente ou la thérapeutique antispasmodique reconnaît une de ses principales indications.

OBSERVATION N° 1

M. S..., 70 ans, vient consulter pour des douleurs dans les membres inférieurs. Les caractères de ces douleurs en font aisément reconnaître l'origine vasculaire. Ce sont des crampes qui surviennent à la marche, dans le membre inférieur droit, après quelques centaines de mètres, obligeant le malade à se reposer quelques minutes avant de pouvoir reprendre sa route. Dans les dernières semaines l'état du malade s'est aggravé. C'est après 30 ou 40 mètres à peine que les douleurs surviennent, interrompant la marche.

L'examen des membres inférieurs au Pachon montre : à gauche des oscillations sensiblement normales (4 à la cuisse, 3 à la jambe) ; à droite, au contraire, l'aiguille dessine une oscillation imperceptible quand l'appareil est appliqué à la cuisse. A la jambe, aucune ébauche d'oscillation.

On commence un traitement intensif par l'acétylcholine et la papavérine par injections matin et soir d'une ampoule contenant 0 gr. 20 d'acétylcholine et 0 gr. 05 de papavérine.

L'effet sédatif de la douleur est surprenant. Dès le 5^e jour du traitement, le malade a pu faire une promenade d'une demi-heure (environ 1.000 à 2.000 mètres) sans ressentir autre chose qu'une légère crampe de temps

à autre, insuffisamment douloureuse pour obliger à interrompre sa marche. Le traitement est poursuivi pendant un mois consécutif et l'amélioration persiste pendant toute la durée du traitement.

Huit jours après la cessation du traitement, les crampes se font à nouveau plus violentes et plus fréquentes ; le malade s'achemine peu à peu vers un état sensiblement pareil à l'état antérieur au traitement. La reprise des injections d'acétylcholine et papavérine associées amène à nouveau une détente rapide avec espacement des crises douloureuses et marche plus facile.

On organise alors le traitement de la façon suivante :

Le malade reçoit 20 piqûres consécutives ; pendant ce temps, grâce à l'amélioration obtenue, il circule presque normalement, avec des épisodes douloureux très atténués et très espacés. Puis on cesse les piqûres pendant 10 jours, que le malade passe au repos, sans sortir, assis ou allongé. On reprend alors une nouvelle série de 20 injections tandis que le sujet reprend sa vie normale.

Depuis plus d'un an ce rythme thérapeutique est scrupuleusement observé.

Grâce à ce traitement le malade mène pendant 20 jours sur 30 une vie normale ; il est à peu près débarrassé de ses douleurs ; l'artérite semble, d'autre part, n'avoir pas progressé ; l'indice oscillométrique est sans changement. (Observation transmise par le docteur DE SÈZE.).

OBSERVATION N° 2

Mme C..., 54 ans, ancienne ménagère est soignée à l'hôpital depuis juin 1937. Elle est entrée pour des phéno-

mènes de claudication intermittente dont le début remonte à environ un an. Il s'agit uniquement de troubles subjectifs car la courbe oscillométrique est normale aux deux membres inférieurs et les battements des pédieuses sont nettement perçus des deux côtés.

Elle accuse des troubles douloureux assez caractéristiques : ce sont de brusques douleurs survenant dans les deux jambes au moment de la marche ou d'un effort et l'obligeant à s'arrêter et à se reposer. Au repos les troubles n'apparaissent jamais.

A l'occasion de son hospitalisation on a découvert une hypertension de 25/11, au Vaquez, un souffle systolique de la base sans signe de décompensation cardiaque et une réaction B. W. positive dans le sang.

En avril 1938, malgré un régime sévère et plusieurs séries d'injections d'acétylcholine la tension artérielle est à 30/17, les crampes douloureuses persistent toujours.

Le 4 mai on commence une série d'injections intramusculaire de 20 centigrammes d'acétylcholine plus 5 centigrammes de papavérine par jour. L'hypertension diminue de façon notable : le 5 mai : 25/12½ ; le 7 mai : 25/11.

Les troubles douloureux sont beaucoup moins constants et la malade a pu aller et venir toute une après-midi sans ressentir la moindre crampe.

Le traitement ne peut être poursuivi plus de quelques jours car chez cette malade fatiguée les injections se résorbent mal. (Observation du service du docteur LÉVY-VALENSI, Hôtel-Dieu.)

Cette observation, comme la dernière, montre les heureux effets de la médication associée papavérine-acétylcholine sur les phénomènes douloureux de la claudication

intermittente ; médication uniquement palliative mais pouvant être continuée sans inconvénient pendant des mois dans un cas, et assurer au malade une existence acceptable.

OBSERVATION N° 3

Mlle C..., 37 ans, est hospitalisée depuis plusieurs mois salle Sainte-Marie. Elle présente une maladie mitrale d'origine rhumastismale découverte depuis 1936.

Depuis quelques années elle est en proie à des crises de défaillance cardiaque soulagée longtemps par le régime et la digitaline. Toutefois depuis un mois elle ne peut se lever sans être prise de syncope.

En septembre 1937 on a constaté l'existence d'une artérite des membres inférieurs. Le battement des pédieuses n'est plus perçu. L'examen oscillométrique montre qu'il n'existe plus d'oscillation au niveau des deux chevilles.

Telle est l'histoire de cette malade que nous voyons le 8 mars 1938 à l'occasion d'un accident aigu.

A 8 heures du matin elle a été prise brusquement d'une douleur atroce en coup de fouet dans la jambe gauche, suivie d'élancement dans le mollet et le pied. La souffrance est tellement violente qu'elle arrache des cris à la malade ; son pied lui semble glacé. De fait, le membre inférieur gauche est violacée à partir du tiers moyen de la jambe qui est froid et livide. Pas d'oscillation à la cheville ni au mollet.

Devant ce tableau d'embolie artérielle survenue dans un vaisseau déjà lésé depuis longtemps, nous injectons :

A midi, une ampoule de 0 gr. 40 acétylcholine, 0 gr. 10 de papavérine ;

A cinq heures, même dose.

Après la seconde injection se dessine une amélioration. La jambe est moins violacée, le pied reste froid et livide et les oscillations n'ont pas réapparu mais les douleurs diminuent un peu d'intensité. Le lendemain mêmes doses ; l'amélioration persiste les souffrances sont moins vives. Les jours suivants, elles diminuent encore avec des doses deux fois moindres d'acétylcholine plus papavérine. On essaye de remplacer par l'acétylcholine simple qui ne donne pas la même amélioration et l'on reprend le traitement jusqu'au 5 avril sans obtenir le rétablissement des oscillations. La jambe gauche reste seulement un peu pâle et un peu plus froide que la droite.

Cet accident semble donc s'arranger, mais la malade meurt le 29 avril dans un tableau de collapsus. (Observation du service du docteur LÉVY-VALENSI. Hôtel-Dieu.)

Dans cette observation d'embolie artérielle périphérique, l'emploi simultané de papavérine et d'acétylcholine à forte dose a eu pour effet de faire disparaître rapidement les phénomènes douloureux, tout en assurant au membre lésé une irrigation suffisante.

Enfin nous avons relevé cette observation publiée par le docteur Louis RAMOND, d'emploi simultané d'acétylcholine et de papavérine dans le traitement d'une gangrène du doigt chez un béquillard. Il s'agissait de thrombo-artérite progressive avec détachement d'un fragment de thrombus en formation dans l'artère axil-

laire comprimée et enflammée, et venu, sous forme d'embolie oblitérer subitement une artère nourricière de l'auriculaire.

OBSERVATION

M. M..., vernisseur, âgé de 65 ans est entré le 4 décembre 1937 à Laennec pour vives douleurs dans l'auriculaire gauche. Il s'agit d'un rhumatisant chronique des deux hanches qui, depuis cinq ans, ne peut marcher qu'avec deux béquilles.

Début soudain le 22 novembre par une douleur extrêmement vive avec engourdissement du doigt qui est devenu blanc. Souffrant atrocement le malade s'est empressé de rentrer chez lui et d'essayer de réchauffer sa main gauche mais sans obtenir de résultat.

Depuis le début de ces accidents il ne cesse de souffrir de la même façon : douleurs avec paroxysmes empêchant le sommeil.

A l'examen : coloration anormale de l'auriculaire gauche. La phalangette dans son ensemble est violacée. En outre elle présente sur son bord cubital, une phlyctène de la dimension d'une lentille, envole de dessicati. La phalangine et la phalange sont marbrées de tâches livides et bleuâtres... le doigt est refroidi et hypérestésique. La simple exploration donne naissance à une crise de souffrance au cours de laquelle la cyanose et la pâleur du petit doigt s'accroissent.

Les autres doigts sont indemnes de toute manifestation pathologique... les artères radiales et humérales sont souples et nettement battantes aussi bien à gauche qu'à

droite. La pression artérielle et l'indice oscillométrique sont exactement les mêmes aux deux bras : 17/19 au Vaquez à l'humérale, 10/5 aux deux poignets. Il n'y a pas d'œdème, ni circulation collatérale ni ganglions. L'examen général est parfaitement négatif sinon le rhumatisme des hanches. Il n'existe pas d'antécédent pathologique.

Un traitement a été institué, tendant à favoriser la circulation dans le territoire ischémié, à réchauffer le segment de membre refroidi, à calmer les douleurs. Il a consisté :

— A tenir l'auriculaire gauche enveloppé dans un grand pansement ouaté, la main étant immobilisée en écharpe.

— A une injection hypodermique quotidienne de 5 centigrammes de chlorhydrate de papavérine.

— En une injection sous-cutanée quotidienne de 10 centigrammes d'acétylcholine.

— Quotidiennement application d'ondes courtes sur la région malade.

Les troubles circulatoires se sont progressivement améliorés et le malade est sorti guéri le 25 décembre 1937.

CONCLUSION

L'association thérapeutique de la papaverine à l'acétylcholine repose sur des bases sérieuses, qui peuvent se résumer ainsi :

— Communauté d'effets vasodilatateurs, qui crée pour ces deux médicaments un rayon d'action étendu à toute une gamme d'affections d'origine vasculaire.

— Mécanisme d'attaque différent.

L'un, l'acétylcholine, substance vagomimétique, agissant exclusivement par voie nerveuse.

L'autre, la papaverine, paralysant directement la cellule musculaire lisse, qu'elle rend insensible aux excitations neurogènes.

— Sommutation de leurs effets, démontrée par l'expérience, dans le cadre de la circulation périphérique; l'association d'un spasmolytique, comme la papaverine, à un vasodilatateur neurogène, comme l'acétylcholine,

provoquant chez l'animal une vasodilatation périphérique maxima.

— Notions physiologiques nouvelles sur le spasme, qui prêtent à l'hypertonie artérielle une double origine : myogène et neurogène, et justifient ainsi le fait que les thérapeutes s'efforcent désormais d'agir simultanément sur ces deux points.

En partant de ces données, nos recherches se sont poursuivies dans le domaine clinique et nous avons pu constater qu'il n'était pas erroné de croire aux bénéfices d'une telle association.

Nous avons expérimenté la médication associée acétylcholine, plus papaverine, dans divers groupes d'affections spasmodiques vasculaires : cérébrales ou périphériques. Nous en avons obtenu des résultats constants, qui sont :

L'amélioration des troubles fonctionnels d'origine spasmodique;

L'abaissement remarquable de la tension artérielle.

Dans les ictus hémiplegiques, l'action favorable a été fréquente sur l'évolution des phénomènes paralytiques (quatre améliorations sur six observations). Il y a, évidemment, intérêt à agir le plus précocement possible. Il ne faut pas hésiter à administrer de fortes doses : 40 ctg. d'acétylcholine pour 10 ctg. de papavérine en une injection à renouveler deux ou trois fois dans la journée.

On évitera toutefois cette médication chez les malades à tension artérielle abaissée, en raison de l'action par

trop hypotensive qu'elle possède. Elle semble réservée, de choix, aux ramollissements survenant chez les hypertendus ou artéritiques chroniques, alors que dans l'hémorragie cérébrale, sans agir de façon nocive, elle paraît beaucoup plus inefficace.

Dans les troubles fonctionnels des hypertendus, il s'agit là, au contraire, d'une médication palliative, prolongée pendant de longs mois, et après un traitement d'attaque d'une huitaine de jours aux doses de 20 ctg. d'acétylcholine et 5 ctg. de papavérine, on pourra s'en tenir aux injections quotidiennes de 10 ctg. d'acétylcholine pour 5 ctg. de papavérine. Il n'y a aucun inconvénient à prolonger pendant très longtemps cette thérapeutique, entrecoupée de courtes périodes de repos. C'est un rythme de traitement à établir, suivant chaque cas particulier. Les troubles fonctionnels : vertiges, crampes, troubles visuels, s'en trouvent constamment améliorés, en même temps qu'on préviendra de la sorte l'apparition d'accidents plus sérieux.

De toute façon, l'action sur les chiffres manométriques est manifeste. L'abaissement porte à la fois sur maxima et minima. Il se produit en général immédiatement, du jour au lendemain, dès la première injection, et se poursuit, dans certains cas, après cessation du traitement.

L'action est surtout nette lorsqu'il s'agit d'hypertension paroxystique, passagère, comme cela a déjà été noté pour la papavérine employée seule. Mais elle se produit

également chez les hypertendus chroniques, dont la pression artérielle se trouve toujours abaissée, sans toutefois être ramenée à un chiffre tout à fait normal.

Dans les syndromes vasculaires périphériques.

En cas d'embolie artérielle des membres, il y a là, encore, un intérêt majeur à agir le plus précocement possible et à doses massives. La papavérine, jointe à l'acétylcholine, agit au maximum sur la circulation anastomotique pour assurer la nutrition du membre atteint.

Le traitement médical peut alors suffir à lui tout seul, mais il ne faut pas espérer rétablir le cours du vaisseau lésé. L'association semble encore intéressante lorsqu'il s'agit d'un spasme simple, comme on en observe chez les artériels chroniques, chez qui nous avons vu céder des phénomènes de claudication intermittente.

En conclusion, nous retiendrons les avantages très appréciables qui résultent de l'association à l'acétylcholine de la papavérine. Cette dernière prolonge l'action passagère de l'acétylcholine; elle lui apporte son pouvoir hypotensif particulier et concours avec elle à une action vasodilatatrice très importante.

Vu : le Président de la thèse,

HARVIER

Vu : le Doyen.

Tiffeneau.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1° *Papavérine*

PAL. — *Wien kl. woch.*, 34, s. 435.

GRUBER et ROBERTS. — *Journ. Pharmacol. Exper. Thérap.*, 1926.

BURGI. — Les substances spasmogènes et leurs antagonistes. (*Bull. de la Soc. de Thérapeut.*, t. XI, n° 8, p. 292.)

BERCIER Frères. — *Bull. Méd., Paris*, 1930.

BACONNET. — Thèse, Paris, 1927.

DELPHAUT. — Thèse de doctorat en pharmacie. Marseille, 1932.

NISHIMURA, YEIKICHI et KOKICHI SATO. — *Jap. Jour. Med. s. Trans. Pharmacol.*, 1931.

F.-C. MERCIER. — *Compte rendu de la Société de Biologie*, 1931, t. 108, p. 977; 1932, t. 109, p. 893.

DELPHAUT. — *Papavérine et reflexes sino-carotidiens.* (Soc. de Biol., 1933, t. 14.)

M. et D. SCHNEIDER. — *Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmacol.*, 1934.

- RÉGNIER, DELANGE et DAVID. — Anesthésie et analgésie, t. 2, 1936, n° 2, p. 267.
- GÉRA DE TAKATS. — The use of papaverine in acute arterial occlusions. (*Journ. of American Med. Assoc.*, vol. 106, n° 12, mars 1936, p. 1003.
- DENK. — Zentralblatt f. Chirurgie, 1936, n. 1, p. 2.
- Prof. M. VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON, DE SÈZE et CACHERA. — Physiologie de la vasomotricité cérébrale. (Rapp. X^e réun. neur. intern., Paris, mai 1936; *Revue Neur.*, 1937, 1174.)
- FREUND, HAHN et STEIN. — *Paris Méd.*, décembre 1936.
- GELHORN et RÉGNIER. — La perméabilité en physiologie et en pathologie générale. (Analyse parue dans *Anesthésie et Analgésie*, t. 3, 1937, n° 1, p. 143.
- FIOLLE et Funck BRENTANO. — Les embolies artérielles des membres. (Rapp. XLVI. Cong. Franç. de Chir., octobre 1937.)
- Prof. M. VILLARET et CACHERA. — *Revue de Méd. de Paris*, p. 420-430, oct. 1938.
- F. MERCIER, J. DELPHAUT et P. BLACHE. — Compte rendu Soc. de Biol. de Marseille, 1938.
- A. TAMCHES. — Action favorable d'un dérivé de la papavérine dans les embolies cérébrales. (*Presse Méd.*, 1376, septembre 1938.)
- L. RAMOND. — Gangrène du doigt chez un béquillard. (*Presse Méd.*, n° 39, mai 1938, p. 783.)
- CORNIL et AUDIER. — Les phlébartérites des membres. (*Journ. Méd. Français*, t. 27, n° 10, p. 337, 1938.)
- HORTOLOMEI et C.-T. DIMITRIU. — Embolie post-opératoire

traitée par Eupavérine. (*Rev. de Chir.*, Bucarest, août 1938, p. 546-554.)

A. VOGEL. — Aupaverine therapy of thrombo embolism. (*Fortsh d. therap.*, mai 1938.)

D.-C. COLLINS. — Value of P. hydrochloride in arterial embolies. (*Med. Rev.*, septembre 1938.)

2° Acétylcholine

Prof. TIFFENEAU. — *Paris-Médcal*, n° 24, juin 1928, p. 589.

Prof. M. VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON. — Recherches expérimentales et cliniques sur l'acétylcholine. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, n° 16, avril 1928, p. 439.)

Prof. M. VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON. — Effets thérapeutiques de l'acétylcholine. (*Pr. Méd.*, n° 43, mai 1928, p. 673.)

R. BARRIEU. — L'acétylcholine. *L'Hôpital*, janv. 1929,

S. DE SÈZE. — Pression artérielle et ramollissement cérébral. (Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1931.)

Yvan ZLATCHEFF. — Ictus hémiplegique dans le ramollissement cérébral par spasme vasculaire et son traitement par les éthers-sels de la choline. (Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1931.)

LIAN, BLONDEL et BARRIEU. — *Revue Méd. Franç.*, n° 6, juin 1931, p. 618.

L. JUSTIN-BESANÇON. — Recherches physiologiques sur l'acétylcholine. (Thèse de doctorat ès sciences, Paris, 1929.)

G. FAROY et H. DESOILLE. — Action favorable de l'acétylcholine dans deux cas d'embolie artérielle des membres. (*Progrès Médical*, n° 15, avril 1930, p. 638.)

Prof. M. VILLARET. — Etude critique sur l'emploi des éthers-sels de la choline en clinique. (*Presse Méd.*, n° 33, avril 1931, p. 601.)

P. SARRADON. — Les spasmes vasculaires sylviens. (Lyon, 1932. Bosc Frères, édit.)

GOLDMAN et OSSERMAN. — The use of acetylcholine in the treatment of peripheral vessel occlusions. (*Med. Rec.*, juin 1934, p. 579.)

ROGER et SARRADON. — Etiologie des spasmes vasculaires sylviens. (*Presse Méd.*, n° 12, février 1934, p. 225.)

RISER. — Les spasmes vasculaires en neurologie. (*Progrès Méd.*, n° 20, 18 mai 1935, p. 818.)

T. ALAJOUANINE et R. THUREL. — La pathologie de la circulation cérébrale. (*Rev. Neur.*, n° 6, juin 1936, p. 1276.)

ROGER Henri. — Le pronostic en neurologie. (*Le Sud Méd. et Chir.*, n° 2178, 1936.)

BARRIEU. — L'hypertension artérielle. (*Guide pratique de l'hypertendu*, 1937.)

M. LOEPER et A. LEMAIRE. — Le traitement médical du spasme vasculaire. (*Journ. Méd. Franç.*, juillet 1937.)

DUMAS. — Maladie hypertensive et syndromes d'hypertension. (Masson, éd., 1937.)

JUSTIN-BESANÇON et DE SÈZE. — Les indications des cures hydro-minérales dans les hémiplegies spasmodiques. (*La Presse Thermale et Climat.*, n° 3367, 1938, p. 249.)

Prof. M. VILLARET. — *Revue de Méd. de Paris*, 1938.

DELMAS-MARSALET. — Le problème circulatoire du ramollissement cérébral. (*La Clinique*, février 1938, p. 56.)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
PREMIÈRE PARTIE : La papaverine	15
Historique	15
Action cardio-vasculaire de la papavérine	18
Toxicité	21
Association de la papavérine à l'acétylcholine ..	24
L'acétylcholine	26
DEUXIÈME PARTIE : Rôle de la papavérine associée à l'acétylcholine dans les syndromes vascu- laires	29
Syndromes vasculaires cérébraux :	
Ictus hémiplegiques	30
Troubles fonctionnels des hypertendus	45
Syndromes vasculaires périphériques	53
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	65

